Sedative-Hypnotic Drugs

Basic pharmacology of sedative-hypnotics

- Sedatre(anxiolytic) agent
- Hypnotic→drowsiness

→促進睡眠及維持睡眠狀態。

Sedative&Hypnotic Drugs

		極少 每週一天以下	有時 每週 1-2 天	時常 每週 3-4 天	經常 每週 5 天以上
1.	原來不介意的事，最近竟然會困擾我 … …………………	0	1	2	3
2.	我胃口不好，吃不下東西……………………… …..	0	1	2	3
3.	即使有親友幫忙，我還是無法拋開煩惱…………..	0	1	2	3
4.	我覺得我和別人一樣好…………………………….	0	1	2	3
5.	我覺得悶悶不樂……………………………………	0	1	2	3
6.	我做任何事都覺得費力…………………………….	0	1	2	3
7.	我對未來充滿希望…………………………………	0	1	2	3
8.	我睡得不安寧………………………………………	0	1	2	3
9.	我認為我的人生是失敗的…………………………	0	1	2	3
10.	我覺得恐懼…………………………………………	0	1	2	3

	極少 每週一天以下	有時 每週 1-2 天	時常 每週 3-4 天	經常 每週 5 天以上
11. 我睡得不安寧…………………………	0	1	2	3
12. 我是快樂的…………………………	0	1	2	3
13. 我比平日不愛講話…………………………	0	1	2	3
14. 我覺得寂寞…………………………	0	1	2	3
15. 人們是不友善的…………………………	0	1	2	3
16. 我享受了生活中的樂趣…………………………	0	1	2	3
17. 我曾經痛哭…………………………	0	1	2	3
18. 我覺得悲傷…………………………	0	1	2	3
19. 我覺得別人不喜歡我…………………………	0	1	2	3
20. 我缺乏幹勁…………………………	0	1	2	3

Intriduction

焦慮症 : 是一種處於壓力、不安的不愉快狀態 ; 症狀為神經緊張，言語過度震顫，胸，背疼痛

- 抗焦慮藥物又稱為弱寧神藥 (minor tranquilizers)

ANTIANXIETY(ANXIOLYTICS)

1. 以前稱為 minor tranquilixer 。

→可改善 stress， tension， anxiety 。

→最早為 Alc.(抑制大腦皮質)

2. 具有微弱 sedation 。

中樞性骨骼鬆弛作用。 (∵polysynaptic reflex↓)

3. 無 extrapyramidal effect 。

4. 不會干擾 ANS

5. 有 taming effect ，減低 aggression↓

6. 有 anticonzulsion

7. 較會發生 dependence

ANTIANXIETY(ANXIOLYTICS)

BENZODIAZEPINES

1. 第 7 位必須接　halogen

　　第 5 位須接　phenyl ring

2. 第 5 位　phenyl rind　，如接上　Cl　，其活性↑，如　Lorazepam　。

作用機轉

1. Select act on spinal polysnaptic

(barbiturate 是抑制 monsynaptic)

2. 作用於 midbrain reticular formation

(於 hippocampus 很 select)

3. 其肌肉鬆弛作用

可能作用於 supra-spinal loci (上脊髓部位)

4.BZP- induced ataxia :

可能作用於 cerebellum(小腦)

5.BZP 減低 NE 之 turnover

6. BZP 減少 5-HT synthesis via GABAergic mechanism.

7. BZP 與 γ –aminobutyric acid 之作用

→GABA 合成抑制劑 (thiosemicarbazone) 會防止 BZP 之作用

→GABA degradation 抑制劑 (AOAA; aminooxyacetic) 會促進 BZP 之作用 .

AOAA 是抑制 GABA-α-ketoglutaric acid transaminase

∴BZP 對 GABA 是間接作用。

→ BZP 會增強中樞中 $GABA_A$ receptors 之活性 增加氯離子↑之傳導 而不影響大部分周邊之 $GABA_A$ receptors 及中樞或周邊之 $GABA_B$ receptors

Figure 22–6.

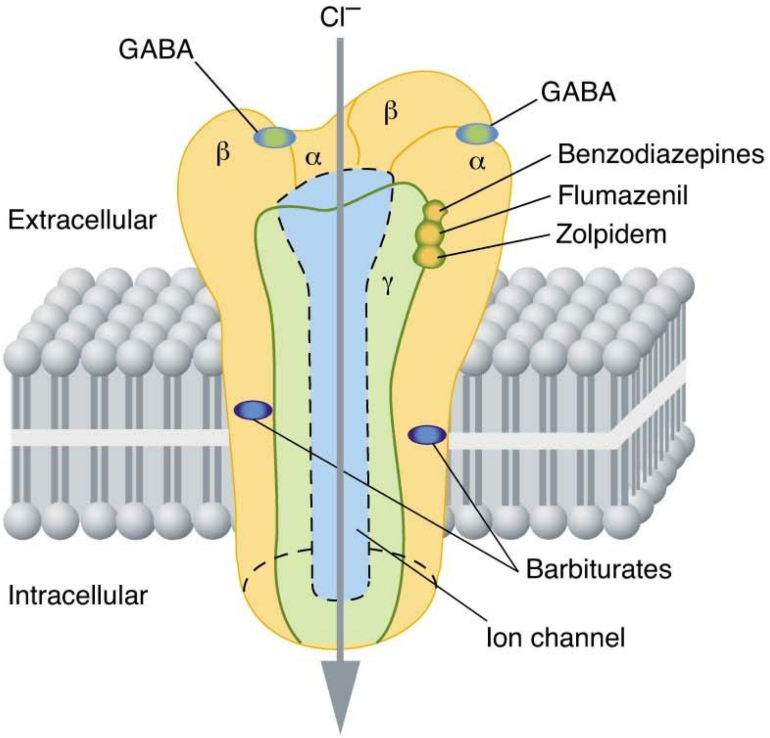

FIGURE 22–6 A model of the $GABA_A$ receptor-chloride ion channel macromolecular complex. A hetero-oligomeric glycoprotein, the complex consists of five or more membrane-spanning subunits. Multiple forms of α, β, and γ subunits are arranged in different pentameric combinations so that $GABA_A$ receptors exhibit molecular heterogeneity. GABA appears to interact at two sites between α and β subunits triggering chloride channel opening with resulting membrane hyperpolarization. Binding of benzodiazepines and the newer hypnotic drugs such as zolpidem occurs at a single site between α and γ subunits, facilitating the process of chloride ion channel opening. The benzodiazepine antagonist flumazenil also binds at this site and can reverse the hypnotic effects of zolpidem. Note that these binding sites are distinct from those of the barbiturates. (See also text and Box: The Versatility of the Chloride Channel GABA Receptor Complex.)

藥理作用

A.CNS Effect :

1.Behavior & neurophysilogy:

減少 conflict punisgment behavior ↓

(係經由 brain stem reticular system 而抑制 spinal polysynaptic reflex)

2.∵ 有 CNS depressant 作用

∴ 有抗痙攣及鎮靜作用。

3.Effect on Sleep:

→大部分 BZP 能減少 sleep latency

(尤以最初使用者更顯著)

即減低 stage 0 之時間 ↓

→ increase aweaking threshold (減少醒來次數)

藥理作用

A.CNS Effect :

→Time in stage 1 (淺睡) ↓

eg:flurazepam ， lorazepam

但 diazepam 對 stage1↑

→ Time in stage 2

(the major fraction of NREM) is increased by all BZP.

→Time in SWS (Slow-Wave-Sleep);stage 3,atage 4 ↓ Stage 3:deep sleep

Stage 4:cerebral sleep

∴所以能治夢遊、遺尿 。

＊ pgenbarbital 能使 SWS ↑ ，∴有夢遊、遺尿。

→BZP. 對 REM 影響不大。

∴停藥後不會有 REM 反彈，不愉快發生。

4. EEG 腦波 :

BZP 增加 EEG 之 fast beta activity

∴可治療 status epilepticus.

5.Muscle relaxation:

由於 BZP 抑制 spinal & supraspinal motor reflex

使用於 preanesthetic

B.Periheral Effect :

1. 心血管 :

diazepam 5 mg I.V.

→C.O. ↓systolic B.P. ↓

→微降血壓

→反射性增加 H.R

2.anxiety-related GI disorder 有減輕作用。

Uses

1.Anxiety.

2.Anxiety associated with organic disorder .

(ischemic heart disease , hypertension , G-I disorder , 婦科疾病)

這些病如解除焦慮，即可改善

3. 治 insomnia

4.Prevent seizures(status epilepticus).

5. 治　muscle spasms 。

6. BZP. 可以防˙止 ethanol ingestion　，突然停用之禁斷症狀。

副作用

1.Hypnotic dose 之 BZP:

會有頭輕，倦怠 ， confuaion ，影響開車。

2. 有 CNS excitement:

＊ nightmares 夢厭 .(nitrazepam)

＊敵意， delirium， aggression ， hostile behavior ，愛說話，出汗 . (flurazepam)

3. 健忘症。

Figure 22–2.

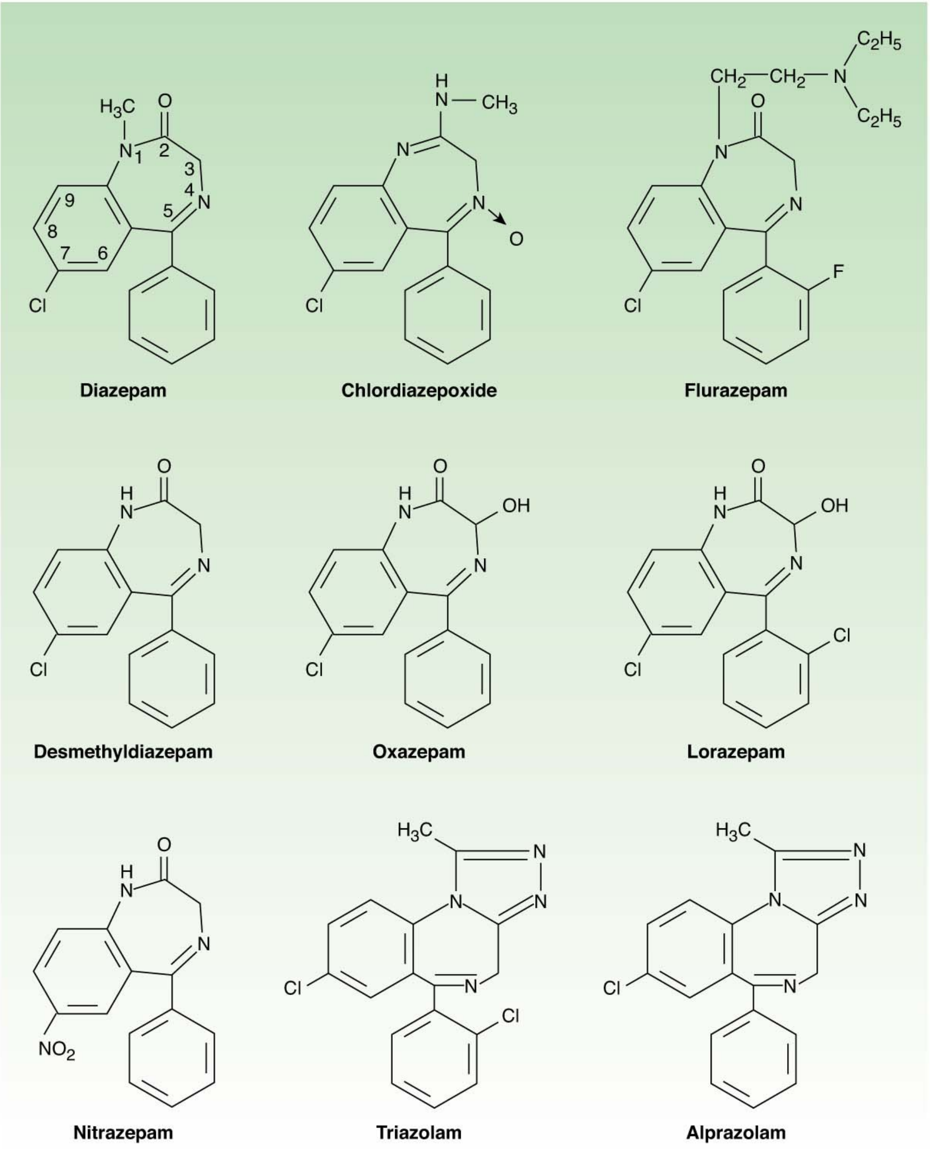

FIGURE 22–2 Chemical structures of benzodiazepines.

Figure 22–3.

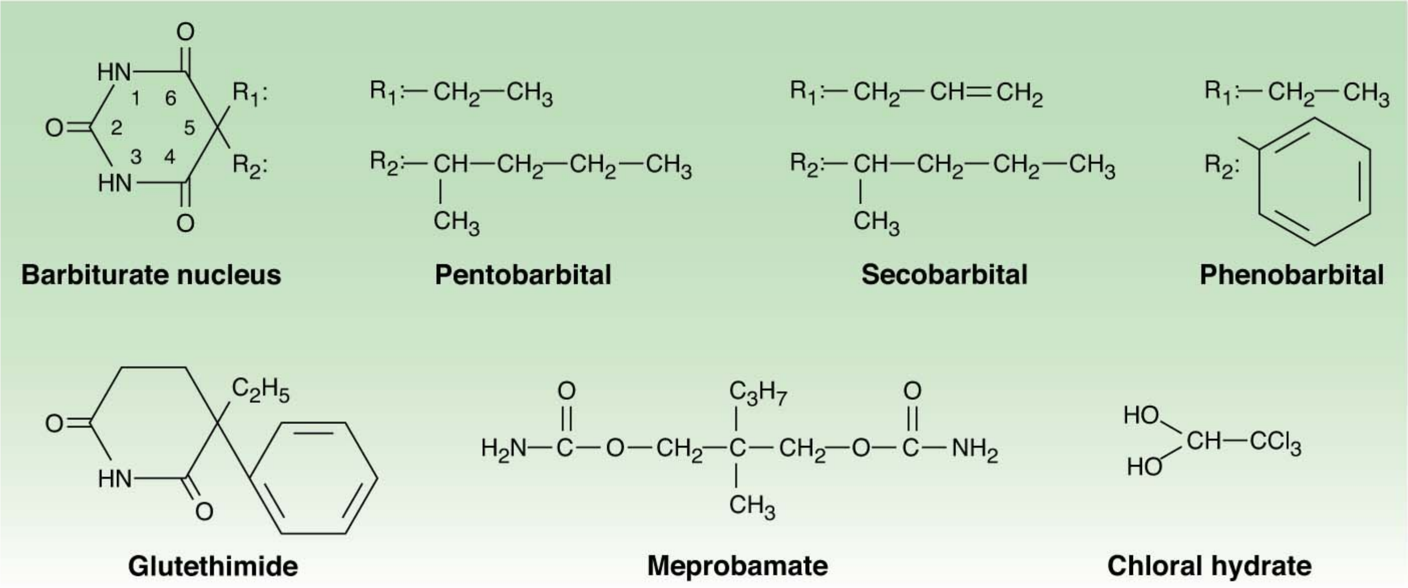

FIGURE 22–3 Chemical structures of some barbiturates and other sedative-hypnotics.

Figure 22–4.

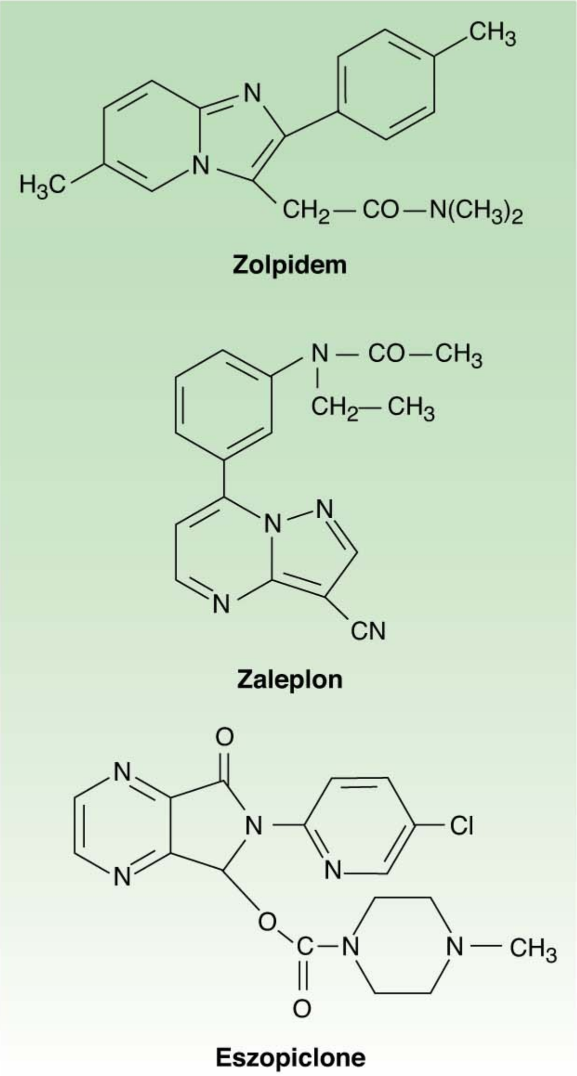

FIGURE 22–4 Chemical structures of newer hypnotics.

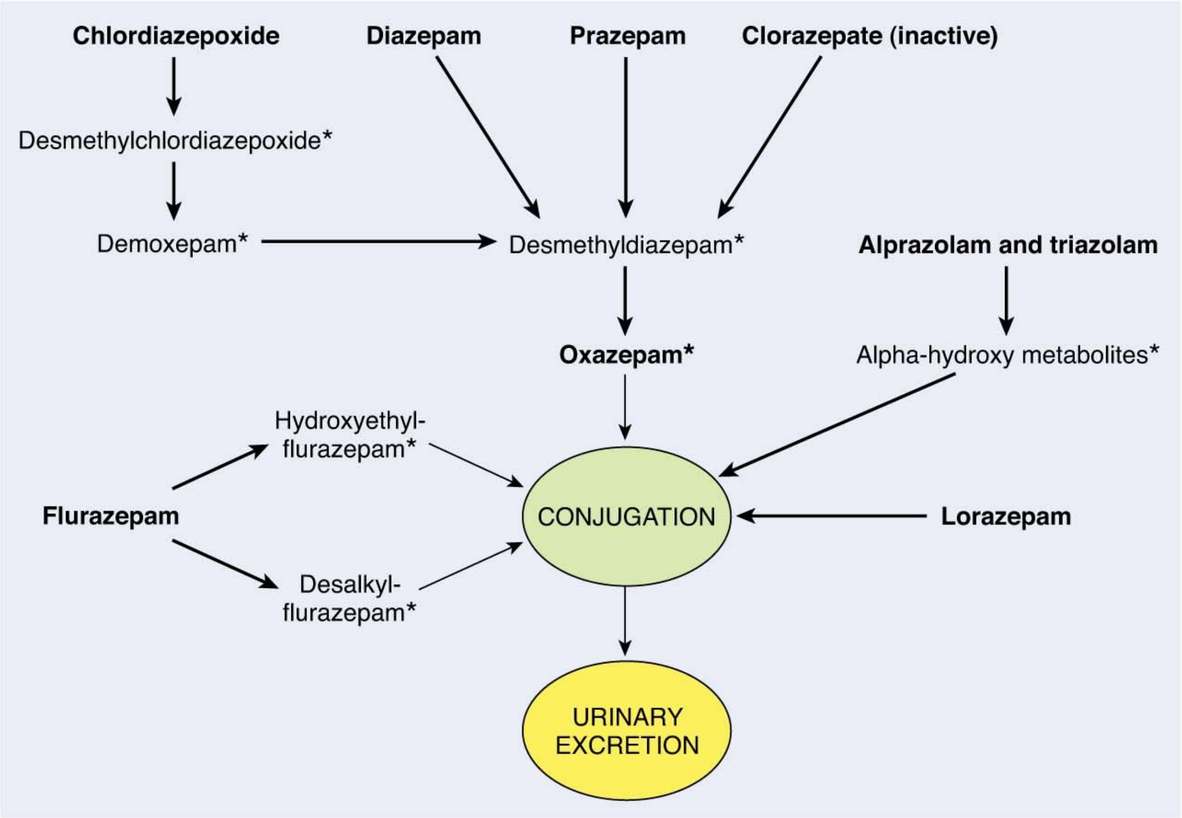

FIGURE 22–5 Biotransformation of benzodiazepines. Boldface, drugs available for clinical use in various countries; *, active metabolite.

Figure 22–1.

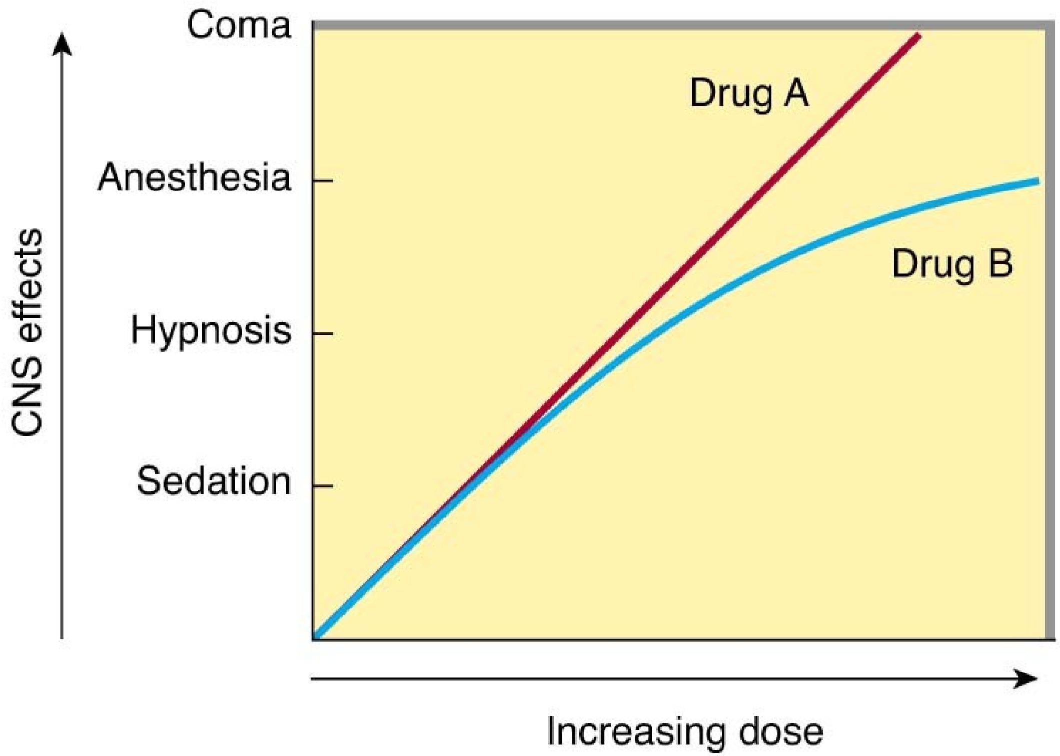

FIGURE 22–1 Dose-response curves for two hypothetical sedative-hypnotics.

臨床用途

焦慮症 : 避免副作用及成癮，應縮短使用期間 ; Alprazolam ，長期治療恐懼症。

骨骼肌鬆弛 :Diazepam 常用於治療骨骼肌受傷所致之痙攣、多發性硬化和腦性麻痺所引起之肌肉痙攣。

癲癇發作

睡眠障礙

長效型藥物縮短誘導睡眠 -Flurzepam

中效型藥物治療時常睡眠中斷而覺醒者 -Temazepam

短效型用於經常性失眠者 -Triazolam

治療酒精戒斷症候群

麻醉前給藥

P.380 Tab22-2

P.381 Tab22-3

Table 22-2.

TABLE 22–2 Clinical uses of sedative-hypnotics.

For relief of anxiety
For insomnia
For sedation and amnesia before and during medical and surgical procedures
For treatment of epilepsy and seizure states
As a component of balanced anesthesia (intravenous administration)
For control of ethanol or other sedative-hypnotic withdrawal states
For muscle relaxation in specific neuromuscular disorders
As diagnostic aids or for treatment in psychiatry

Table 22-3.

TABLE 22–3 Dosages of drugs used commonly for sedation and hypnosis.

Sedation		Hypnosis	
Drug	***Dosage***	***Drug***	***Dosage (at Bedtime)***
Alprazolam	0.25–0.5 mg 2–3 times daily	Chloral hydrate	500–1000 mg
Buspirone	5–10 mg 2–3 times daily	Estazolam	0.5–2 mg
Chlordiazepoxide	10–20 mg 2–3 times daily	Eszopiclone	1–3 mg
Clorazepate	5–7.5 mg twice daily	Lorazepam	2–4 mg
Diazepam	5 mg twice daily	Quazepam	7.5–15 mg
Halazepam	20–40 mg 3–4 times daily	Secobarbital	100–200 mg
Lorazepam	1–2 mg once or twice daily	Temazepam	7.5–30 mg
Oxazepam	15–30 mg 3–4 times daily	Triazolam	0.125–0.5 mg
Phenobarbital	15–30 mg 2–3 times daily	Zaleplon	5–20 mg
		Zolpidem	5–10 mg

- 急性中毒與急救
  - 急性過量很少造成死亡，大多仍維持生命跡象
  - 可 IV Flumazenil (Anexate R) ，進行急救
- 相互作用與禁忌
  - 酒精、中樞神經系統抑制藥、三環類抗憂鬱劑、鴉片鎮痛藥、抗精神病藥及抗組織胺藥增加其鎮靜效應
  - 惡化青光眼，孕婦、乳婦禁用。

Benzodiazepines 類藥物各論

- Alprazolam(Xanax)
- Chlordiaxepoxide (Librium)
- Diazepam(Valium)
- Lorazepam (Ativan)
- Triazolam(Halcion)
- Triazolam (Halcion)
- Flunitrazepam (FM_2)

Alprazolam (Xanax)

本品為新的短效型 BZD 抗焦慮症藥物

吸收佳，起效快，藥效強

用於短期治療焦慮及焦慮合併憂鬱症

亦用於肌肉鬆弛

Chlordiazepoxide

◆ 作用

- 治療焦慮、精神緊張，對停經、酒精中毒，和其他帶有焦慮與精神壓力的緊張均有效，對焦慮性的憂鬱病人也有效
- 吸收良好

◆ 注意

- 長期服用注意積蓄現象

Diazepam(Valium)

◆ 作用

- 最常使用的藥物；為癲癇重積狀態的最佳治療藥

◆ 副作用

- 過度鎮靜
- 病人出現攻擊性反效用或自殺衝動
- 有時發生呼吸性酸中毒、皮膚反應、乳溢、月經閉止、體重增加。

Lorazepam(Ativan)

◆ 用途

- 短效型抗焦慮藥物，適用於老年人和肝功能不全之病人。

Triazolam (Halcion)

- 短效藥
- 作用及強，起效快
- 常被歹徒用於犯罪
- 目前列為管制藥品

Flunitrazepam(FM2)

類似 Diazepam ，藥效更強

強力安眠藥，迅速誘導睡眠

近年逐漸被濫用

Non-Benzodiazepines

- Zolpidem
  - 不是 BZD 藥物，可作用在 BZD 接受體複合群上，無上痙攣及肌肉鬆弛作用，不產生 耐受性，戒斷現象，也很少出現反彈性失眠。
- Buspirone(Buspar)
  - 主要是經由與 5-HT1A 結合而達到作用，突觸前的受體，抑制 5-HT 釋放，結構與 BZD 不同，不會產生鎮靜、嗜眠、運動失調、肌肉鬆弛作用，不妨礙開車、與酒精及 CNS depressant 無等相互作用。
- Hydroyzine
  - 為抗組織胺藥物，止吐作用，明顯的鎮靜效果 麻醉前給藥，具有解除焦慮、止吐、鎮靜

B-ADRENERGIC BLOCKING AGENT

1.Propranolol:

→可以使用於 chronic anxiety ,panic attack 受驚， stage fright 怯場。

→有人認為是 β –blocker ，可以防止 anxiety 由所產生之自主神經反應：

如 : tremor ， sweating ， tarchycardia ， palpitation 。

→但臨床上 β –blocker 治療 anxiety 比 BZP 差。

→且 β –blocker 治療 panic attack (受驚) 也比 tricyclic antidepressant 或 MAOI 差。

B-ADRENERGIC BLOCKING AGENT

2.Practolol -β –Blocker (Heart):

→進入腦內比　Inderal 少

→能抑制 cardiac actibity

→減低 heart 之 senaory inqut

→∴有 antianxiety

B-ADRENERGIC BLOCKING AGENT

3. β – Receptor ↑ ，使 Glycogenolysis ↑

∴ lactic acid ↑(anxiety， neurosis)

∴ β –blocker 可以治 anxiety.

4.Propranolol 可以治 Alcoholism

∵ Alc 所產生之 tarchcardia， tremor ， anxiety ，可被 inderal 所 block 。

5.β –Blocker 具 Morphine-Like Effect.

可以治療 morphine-dependence

6. 注意：

heart disease , asthma DM 為禁忌症

7. 副作用

fatigue, depression , nightmares, libido ↓

Barbiturates

- 治療指數低、毒性大、安全性低、副作用強，易造成呼吸衰竭，稍過量極易致命，臨床上已被 BZD 類藥物所取代。
- 作用機轉

當 Barbiturate 類藥物與複合體接合部位接合，延長 GABA 的作用，增加氯離子內流，導致中樞網狀活性系統受抑制 。

藥理作用

- 中樞神經抑制作用，與劑量大小有關，作用之劑量次序如下：緩解緊張焦慮、鎮靜、催眠、全身麻醉、昏迷，最後致死。
- 呼吸抑制：降低延腦呼吸中樞之化學受體對二氧化碳敏感性，大劑量及中毒劑量，有明顯抑制作用，呼吸麻痺致死長為本類藥物過量死亡之主因。
- 誘導微粒體酶：會誘導肝臟 p-450 微粒體酶，因此長期使用 barbiturates 會使許多依賴 p-450 代謝之藥物加速代謝

Therapeutic uses

- 麻醉作用

  Thiopental 屬於超短效型，可用 iv 方式誘導麻醉

- 抗痙攣作用

  Phenobarbital 可用於癲癇大發作及小孩熱性發作首選藥

- 抗焦慮

  已被 benzodiazepines 所取代

副作用

- 中樞神經系統

　　思睡、注意力無法集中、心智敏銳力降低、另有宿醉效應如感到暈眩、倦怠

- 藥物宿醉作用 (dryg hangover)

　　使用安眠劑量下，病人醒來會感到疲倦，這種藥物宿醉現象會造成日常能力障礙

- 成癮性

　　停藥會出現戒斷症狀，如顫抖、不安、反彈性、失眠等 ; 長期服用易產生耐藥性

- 中毒

　　嚴重的呼吸及心血管抑制

中毒及解毒

- 中毒特徵為呼吸淺弱、血壓下降、昏迷、體溫降低，最後抑制呼吸中書致呼吸麻痺死亡。
- 急救時，可以 1:5000 高錳酸鉀 ($KMnO_4$) 洗胃；人工呼吸並給氧氣，使用碳酸氫鈉 ($NaHCO_3$) 鹼化尿液加速排出。

Barbiturate v.s Benzodiazepine

相同點 : 鎮靜安眠、焦慮解除、抗痙攣

相異點 :

	Barbiturate	Benzodiazepine
副作用	1. 呼吸抑制 2. 治療指數低 3. 耐藥性 (大)	1. 運動失調 2. 耐藥性 (小)
用途	昔日的安眠劑	1. 現今常日的鎮靜安眠劑 2. 治療焦慮症

p.384. summery

p.385

preparations